

Diphosphonate derivatives, pharmaceutical compositions and methods of use**Publication number:** DE3623397**Publication date:** 1988-01-14**Inventor:** GALL RUDI DR PHIL (DE); BOSIES ELMAR DR RER
NAT (DE)**Applicant:** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)**Classification:****- international:** **C07F9/38; C07F9/40; C07F9/00;** (IPC1-7): C07F9/38;
A61K31/66; C07F9/40**- european:** C07F9/38A6U; C07F9/40A6U**Application number:** DE19863623397 19860711**Priority number(s):** DE19863623397 19860711**Also published as:**

EP0252505 (A1)

EP0252504 (A1)

WO8800590 (A1)

US4942157 (A1)

US4927814 (A1)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for DE3623397

Abstract of corresponding document: **US4927814**

The present invention provides diphosphonates of the general formula: (I) wherein R1 is a straight-chain or branched, saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon radical of 1-9 carbon atoms which is optionally substituted by phenyl or cyclohexyl, R2 is cyclohexyl or cyclohexylmethyl, benzyl or a straight-chained or branched, saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon of 4 to 18 carbon atoms which is optionally substituted by phenyl or oxygen wherein the oxygen can be esterified or etherified, R3 is hydrogen or a straight-chain or branched alkyl of 1-4 carbon atoms, X is a straight-chain or branched alkylene chain of 1-6 carbon atoms and Y is hydrogen, hydroxyl or an amino group optionally substituted by alkyl radicals of 1-6 carbon atoms; as well as the pharmacologically acceptable salts thereof. The present invention also provides processes for the preparation of these diphosphonic acid derivatives and pharmaceutical compositions containing them for the prophylaxis treatment of diseases or disturbances of calcium metabolism such as osteoporosis, Paget's disease, Bechterew's disease, bone metastases, urolithiasis, heterotrophic ossifications, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and degenerative arthrosis.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

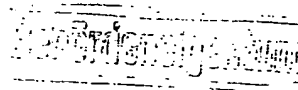


DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3623397 A1

⑮ Int. Cl. 4:
C07 F 9/38
C 07 F 9/40
A 61 K 31/66

⑳ Aktenzeichen: P 36 23 397.8
㉑ Anmeldetag: 11. 7. 86
㉒ Offenlegungstag: 14. 1. 88



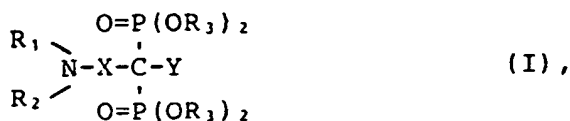
DE 3623397 A1

㉓ Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

㉔ Erfinder:
Gall, Rudi, Dr.phil., 6945 Hirschberg, DE; Bosies,
Elmar, Dr.rer.nat., 6940 Weinheim, DE

⑤4 Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Diphosphorsäurederivate der allgemeinen Formel I



in der

R₁ einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1-9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₂ den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 3-18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₃ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1-6 Kohlenstoffatomen

und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten zur Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

DE 3623397 A1

Patentansprüche

1. Diphosphate der allgemeinen Formel I



in der

R₁ einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1—9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₂ den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 3—18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₃ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1—4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1—6 Kohlenstoffatomen und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1—6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Diphosphaten der allgemeinen Formel I



in der

R₁ einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1—9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₂ den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 3—18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₃ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1—4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1—6 Kohlenstoffatomen und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1—6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß man

1. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet,

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der R₁, R₂ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und B einen relativen Rest wie z. B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphat der allgemeinen Formel IV

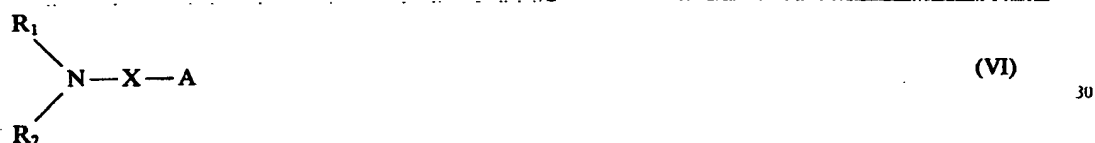


in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Saeuren der allgemeinen Formel I verseift, oder
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R_3 und X die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff oder R_2 bedeutet, mono- oder dialkyliert, und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Saeuren der allgemeinen Formel I verseift oder

II. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet, ein Carbonsaeurederivat der allgemeinen Formel VI



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine Nitril-, Iminoether- oder eine gegebenenfalls am Stickstoff durch niederes Alkyl substituierte Carboxamidogruppe darstellt, mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel VII



in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend verseift oder

III. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I OH bedeutet,
a) eine Carbonsaeure der allgemeinen Formel VIII



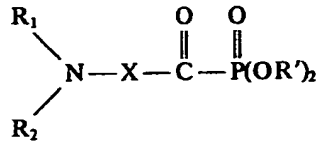
in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Saeure oder Phosphorsaeure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphorsaeure verseift, oder
b) ein Carbonsaeurechlorid der allgemeinen Formel IX



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X

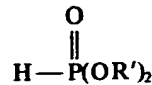


in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Acylphosponat der allgemeinen Formel XI



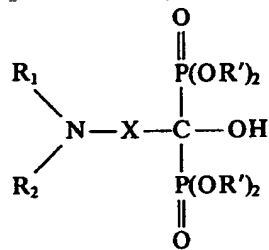
(XI)

in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel XII



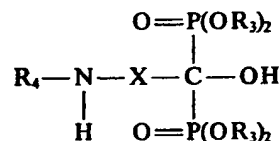
(XII)

in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XIII



(XIII)

in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder c) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



(XIV)

in der R_3 und X die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff oder R_2 bedeutet, mono- oder dialkyliert und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift und in pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und übliche pharmakologische Träger- und Hilfsstoffe.

4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

In der DE-OS 18 13 659 sind Diphosphonsäurederivate beschrieben, von denen die 1-Hydroxy-ethan-1.1-diphosphonsäure als Mittel zur Behandlung von Morbus Paget Bedeutung erlangt hat. In der BE 8 96 453-A sowie der EP 96 931-A sind Aminoalkan-1.1-diphosphonsäuren als gute Calciumkomplexbildner beschrieben, die sich auch zur Behandlung der erhöhten Knochenresorption einsetzen lassen. Solche Substanzen werden jedoch ausgesprochen schlecht resorbiert. Es stellte sich daher die Aufgabe, Aminoalkandiphosphonate mit einer verbesserten Resorption zu finden. Es wurde nun gefunden, daß analoge Derivate dieser Verbindungen, in denen das Stickstoffatom vollständig alkyliert ist und mindestens einen langkettigen Rest trägt, wesentlich besser resorbiert werden und als ebenso gute Calciumkomplexbildner zur breiteren Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen geeignet sind. Sie lassen sich vor allem sehr gut dort einsetzen, wo der Knochenauf- und -abbau gestört ist, d. h. sie sind geeignet zur Behandlung von Erkrankungen des Skelettsystems wie z. B. Osteoporose, Morbus Paget, Morbus Bechterew u. a. Aufgrund dieser Eigenschaften finden sie aber auch Verwendung in der Therapie von Knochenmetastasen, der Urolithiasis und zur Verhinderung heterotoper Ossifikationen. Durch ihre Beeinflussung des Calciumstoffwechsels bilden sie weiterhin eine Grundlage für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Osteoarthritis und der degenerativen Arthrose.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach Diphosphonate der allgemeinen Formel I



in der

R_1 einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1–9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R_2 den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 3–18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R_3 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1–6 Kohlenstoffatomen und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1–6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

Für den Rest R_1 kommt vorzugsweise der Methyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Pentyl-, Nonyl- und Cyclohexylrest in Frage.

Bevorzugt für R_2 ist eine n-Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Heptyl-, Nonyl-, Decyl-, Dodecyl-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Octadecyl-, Cyclohexyl- oder Benzylgruppe.

Die Ether bzw. Ester, die mit dem Sauerstoff bei den Resten R_1 und R_2 gebildet werden können, bedeuten Alkyl- bzw. Alkyl-CO-Reste mit 1–18, vorzugsweise 9–18 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist die Nonyloxy-, Tetradecyloxy-, Hexadecylcarbonyloxy- und Octadecylcarbonyloxy-Gruppe.

Der Rest R_3 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder den Methyl-, Ethyl- oder Isobutylrest.

In R_1 , R_2 oder X vorkommende asymmetrische Kohlenstoffatome können die R-, S- oder R, S-Konfiguration besitzen.

Für die Gruppe X kommt bevorzugt eine Ethylen-, Propylen-, Butylen-, 1-Methylpropylen-, 2-Methylpropylen-, 1-Methylbutylen- und 2-Methylbutylengruppe in Frage.

Die Gruppe Y steht vorzugsweise für Wasserstoff, Hydroxy oder Amino, das durch Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl substituiert sein kann.

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

1. Für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet, stellt man die Substanzen vorzugsweise dadurch her, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und B eine reaktiven Rest wie z. B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R' für Alkylreste mit 1–4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl und Isobutyl steht, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel IV



in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und ggf. die entstandenen

Tetraester zu Diestern oder Saeuren der allgemeinen Formel I verseift, oder
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R_3 und X die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff oder R_2 bedeutet, mono- oder dialkyliert,
und ggf. die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Saeuren der allgemeinen Formel I verseift oder
II. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I ggf. durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet,
ein Carbonsaeurederivat der allgemeinen Formel VI



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine Nitril-, Iminoether- oder eine ggf.
am Stickstoff durch niederes Alkyl substituierte Carboxamidogruppe darstellt,
mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel VII



in der $\text{T} = \text{Halogen, OH oder OR}'$ bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und
ggf. anschließend verseift oder

III. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I OH bedeutet,
a) eine Carbonsaeure der allgemeinen Formel VIII



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger
Saeure oder Phosphorsaeure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien
Diphosphonsaeure verseift, oder
b) ein Carbonsaeurechlorid der allgemeinen Formel IX



in der R_1 , R_2 , und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der
allgemeinen Formel X



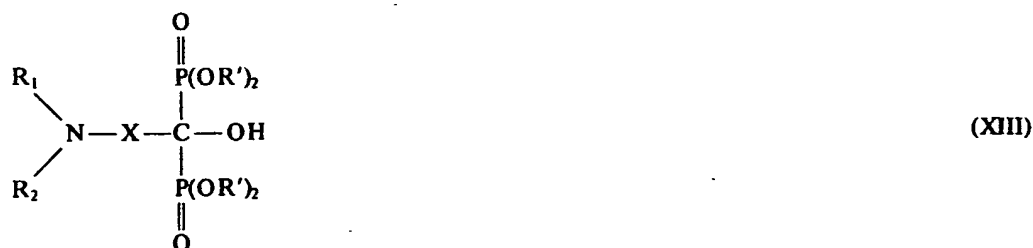
in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI



in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umgesetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel XII



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XIII



in der R₁, R₂, X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren laßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder c) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



in der R₃ und X die oben angegebene Bedeutung haben und R₄ Wasserstoff oder R₂ bedeutet, mono- oder dialkyliert und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift und in pharmakologisch vertaugliche Salze ueberfuehrt.

Bei Verfahren Ia) setzt man den Methylendiphosphonsäureester der allgemeinen Formel III in Form seines Natrium- oder Kaliumsalzes ein. Hierzu wird er mit Natrium, Kalium oder dem entsprechenden Hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei einer Temperatur von 0 bis 40°C, vorzugsweise bei 25°C umgesetzt. Das Alkalisalz wird ohne Isolierung mit dem entsprechenden Halogenid bzw. Sulfonat zur Reaktion gebracht. Die Temperatur liegt hierbei bei 20–110°C.

Bei der reduktiven Alkylierung (Verfahren Ib) behandelt man ein Gemisch aus primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel V und einer Carbonylverbindung oder deren Acetal in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium auf Kohle, oder Nickel, mit Wasserstoff unter Atmosphären- oder erhöhtem Druck oder man setzt als Reduktionsmittel Ameisensäure zu. Schließlich lassen sich Methylierungen eines sekundärenamins der allgemeinen Formel V besonders vorteilhaft nach dem Phasentransferverfahren mit Dialkylsulfaten durchfuehren.

Bei Verfahren II) setzt man die Nitrile der allgemeinen Formel VI mit phosphoriger Säure bei Temperaturen von 110–180°C um. Die Reaktion kann ohne oder in Gegenwart von aprotischen Lösungsmitteln wie z. B. Diglykoldimethylether oder Diglykoldiethylether durchgefuehrt werden. Man kann die Nitrile jedoch auch mit einem Phosphortrihalogenid, z. B. Phosphortribromid oder Phosphortrichlorid in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser bei Temperaturen von 20–80°C zur Reaktion bringen. Iminoether der allgemeinen Formel VI laßt man mit Dialkylphosphiten vorzugsweise in Gegenwart äquimolarer Mengen Natrium in inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Dioxan oder auch Benzol reagieren, wobei die Umsetzungen in der Regel bei der Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösungsmittels stattfindet. Säureamide der allgemeinen Formel VI kann man in inerten Lösungsmitteln wie z. B. halogenierten Kohlenwasserstoffen oder Ethern wie z. B. Diethylether mit einem Gemisch aus Phosphorpentahalogenid/phosphoriger Säure oder auch Oxalylchlorid/Trialkylphosphit umsetzen.

Die bei Verfahren IIIa) eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formel VIII werden mit 1–2, vorzugsweise 1.5 mol phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und 1–2, vorzugsweise 1.5 mol Phosphortrihalogenid bei Temperaturen von 80–130°C, vorzugsweise 100–110°C umgesetzt. Man kann die Reaktion auch in Gegenwart von Verdünnungsmitteln wie Halogenkohlenwasserstoffen, insbesondere Chlorbenzol, Tetrachlorethan oder auch Dioxan durchfuehren. Die anschließende Hydrolyse erfolgt durch Kochen mit Wasser, zweckmäßigerweise jedoch mit halbkonzentrierter Salz- oder Bromwasserstoffsäure.

Bei Verfahren IIIb) laßt man das Säurechlorid der allgemeinen Formel IX mit dem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, vorzugsweise bei 20–40°C zur Reaktion kommen. Man kann ohne Lösungsmittel oder auch in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z. B. Methylenechlorid arbeiten. Das als Zwischenprodukt entstehende Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI kann isoliert oder direkt weiter umgesetzt werden. Die anschließende Reaktion fuehrt man in Gegenwart einer schwachen Base, vorzugsweise einem sec. Amin wie z. B. Dibutylamin bei einer Temperatur von 0–60°C, vorzugsweise bei 10–30°C durch.

Bei Verfahren IIIc) gilt die unter Ib gegebene Beschreibung analog.

Die bei Verfahren I und III gegebenenfalls anfallenden Tetraalkylester koennen zu Diestern oder den freien Tetrasäuren verseift werden. Die Verseifung zu Diestern geschieht in der Regel dadurch, daß man den Tetraalkylester mit einem Alkalihalogenid, vorzugsweise Natriumjodid in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Aceton bei Zimmertemperatur behandelt.

Hierbei entsteht das symmetrische Diester/Dinatriumsalz, das gegebenenfalls durch einen sauren Ionenaus-

tauscher in die Diester/Disaure umgewandelt werden kann. Die Verseifung zu freien Diphosphonsaure geschieht in der Regel durch Kochen mit Salz- oder Bromwasserstoffsaeure. Man kann jedoch auch eine Spaltung mit Trimethylsilylhalogenid, vorzugsweise dem Bromid oder Jodid vornehmen. Die freien Diphosphonsauren koennen umgekehrt durch Kochen mit Orthoameisensaurealkylestern wieder in die Tetraalkylester ueberfuehrt werden. Die freien Diphosphonsauren der allgemeinen Formel I koennen als freie Saeuren oder in Form ihrer Mono- oder Dialkalisalze isoliert werden. Die Alkalisalze lassen sich in der Regel durch Umfaellen aus Wasser/Methanol oder Wasser/Aceton gut reinigen.

Als pharmakologisch vertraegliche Salze werden vor allem Alkali- oder Ammoniumsalze verwendet, die man in ueblicher Weise z. B. durch Neutralisieren der Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen wie z. B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natronlauge, Kalilauge, waessrigem Ammoniak oder Aminen wie z. B. Trimethyl- oder Triethylamin herstellt.

Die erfindungsgemaessen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze koennen in fluessiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle ueblichen Applikationsformen in Frage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Loesungen, Suspensionen etc.. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionsloesungen ueblichen Zusaetze wie Stabilisierungsmittel, Loesungsvermittler und Puffer enthaelt. Derartige Zusaetze sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsaeure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie fluessiges Polyethylenoxid) zur Viskositaetsregelung. Fluessige Traegerstoffe fuer Injektionsloesungen muessen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Traegerstoffe sind z. B. Staerke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsaeuren, hoehermolekulare Fettsaeuren (wie Stearinsaeure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole); fuer orale Applikation geeignete Zubereitungen koennen gewuenschtenfalls Geschmacks- und Suesstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhaengen. Die taeglich zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 1 — 1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 10 — 200 mg/Mensch und koennen auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und den durch Kombination aller in den Anspruechen genannten Bedeutungen ableitbaren Verbindungen die folgenden Diphosphonate sowie deren Methyl- oder Ethylester:

- 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Dodecyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Nonyl-N-pentylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N,N-Dinonylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Amino-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Dimethylamino-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Methyl-N-nonyl)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Isopropyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-2-Butyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Methyl-N-octadecylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Methyl-N-tetradecylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Decyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Heptyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-4-methyl-4-(N-nonyl-N-methylamino)butan-1,1-diphosphonsaeure
- 4-(N-Dodecal-N-methylamino)butan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Dodecyl-N-isopropylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-5-methyl-5-(N-nonyl-N-methylamino)pentan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-2,3-Di-nonyloxy-propyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-2,3-Di-tetradecyloxy-propyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-2,3-Di-hexadecylcarbonyloxy-propyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-2,3-Di-octadecylcarbonyloxy-propyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 4-(N-2,3-Di-octadecylcarbonyloxy-propyl-N-methylamino)-butan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-3-(N-benzyl-N-methylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-3-(N-cyclohexylmethyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-3-(N-benzyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemaessen Verbindungen verwendet werden koennen. Sie sollen jedoch keine Einschraenkung des Erfindungsgegenstandes darstellen. Die Struktur dieser Verbindungen ist durch H- und P-NMR-Spektroskopie gesichert, die Reinheit mittels P-NMR-Spektroskopie, Duennschichtelektrophorese (Cellulose, Oxalat-Puffer von pH = 4.0) und mittels C,H,N,P,Na-Analyse bestimmt. Zur Charakterisierung der einzelnen Substanzen werden die M_{rel} Werte (= relative Mobilitaet) bezogen auf Pyrophosphat ($M_{rel} = 1.0$) angegeben.

Beispiel 1

1-Hydroxy-3-(N,N-Dipentylamino)propan-1,1-diphosphonsäure

13,3 g 3-N,N-Dipentylamino-propionsäure werden mit 7,1 g phosphoriger Säure und 14,8 ml Phosphortrichlorid in 67 ml Chlorbenzol 20 Stunden bei 100°C gehalten. Dann dekantiert man vom Lösungsmittel ab und rührt den Rückstand mit 180 ml 6 N Salzsäure 8 Stunden unter Rückfluß. Man filtriert von etwas Unlöslichem ab, konzentriert das Filtrat und gibt es auf eine Amberlite-Säule IR 120, H± Form. Die Elution mit Wasser wird elektrophoretisch verfolgt. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt, eingengt, mit Aceton ausgerührt und die erhaltenen Kristalle isoliert.

Man erhält so 12,9 g Rohprodukt. Nach zweimaligen Umkristallisieren aus Wasser erhält man 4,7 g = 22% analysenreines Produkt als Halbhydrat. Fp. 114°C Sintern, 189–191°C Zers. (M_{ref} : 0,24).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Dipentylamin wird in Toluol mit Acrylsäuremethylester im Molverhältnis 1 : 3 umgesetzt. Man erhält 28% des öeligen Dipentylaminopropionesters, der mit 1 N Natronlauge verseift wird und 56% der gewünschten Säure liefert, Fp. 47–49°C.

Beispiel 2

1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsäure

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man aus der 3-N-Methyl-N-nonylamino-propionsäure das entsprechende Diphosphonat mit 10% Ausbeute, Fp. 159°C Sintern, 178–184°C. (M_{ref} : 0,22).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Nonylamin wird mit Benzaldehyd in 96% Ausbeute zur öeligen Schiffschen Base umgesetzt. Die Hydrierung mit Palladium-Kohle-Katalysator gibt mit 94% Ausbeute N-Benzyl-N-nonylamin, als Öl. Daraus erhält man mit Formalin und Ameisensäure 98% des öeligen N-Benzyl-N-methyl-N-nonylamins. Die hydrogenolytische Abspaltung des Benzylrestes mit Palladium-Kohle-Katalysator liefert quantitativ das sek. Amin als Öl, das, wie in Beispiel 1 beschrieben, mit Methylacrylat umgesetzt und verseift wird. Ausbeute an Ester 81% Öl, an Säure 95% pastöse Substanz.

Beispiel 3

3-(N-Cyclohexyl-N-methylamino)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure

15 g 3-N-Cyclohexyl-N-methylamino-propionsäure, hergestellt aus N-Cyclohexyl-N-methylamin (Handelspräparat) und Methylacrylat in Toluol (76% Ausbeute Ester, Fp. 131–134°C; 92% Ausbeute Säure, Fp. 101–105°C) werden mit 13,3 g phosphoriger Säure auf 80°C erhitzt. Die Schmelze wird mit 14,1 ml Phosphortrichlorid versetzt und bei gleicher Temperatur 16 Stunden gehalten.

Dann gibt man 240 ml Wasser dazu und rührt einen Tag lang bei 100°C. Man filtriert, konzentriert im Vakuum und gießt das Öl in 1 L Aceton, wobei Kristallisation einsetzt. Man löst in Wasser und reinigt durch Ionenaustauscherchromatografie, wie in Beispiel 1 beschrieben. Ausbeute: 4,5 g = 16,9% Monohydrat. Fp. 142°C Sintern, 182°C Zers. (M_{ref} : 0,3)

Beispiel 4

1 g 3-N-Cyclohexylamino-propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure werden in 30 ml Methylenchlorid suspendiert, 2,5 ml konz. Natronlauge zugegeben und unter Kühlung mit 1 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 0,3 ml Dimethylsulfat versetzt. Man rührt mehrere Stunden bei Raumtemperatur kräftig durch. Nach üblicher Aufarbeitung läßt sich die Identität des erhaltenen Produkts mit dem nach Beispiel 3 hergestellten nach Silylierung massenspektrometrisch nachweisen.

Die eingesetzte Diphosphonsäure wird wie folgt erhalten:

Cyclohexylamin wird in Pyridin mit Acrylsäure umgesetzt. Ausbeute an 3-N-Cyclohexylamino-propionsäure 70%, Fp. 170–171°C. Die Umsetzung mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid liefert 31% der Diphosphonsäure vom Fp. 164°C Zers.

Beispiel 5

3-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

3-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino)propionsäure (hergestellt aus N-Benzyl-N-methylamin durch Hydrierung mit Platinkatalysator, 70% Ausbeute, Kp. 60°/16, Umsetzung mit Methylacrylat in Toluol, 37% Ausbeute an 3-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino)propionsäuremethylester, Verseifung mit 1 N Natronlauge zur Säure, Fp. 98–102°C, 63% Ausbeute). Die Umsetzung mit phosphoriger Säure/Phosphortrichlorid analog Beispiel 3 liefert 34% der Diphosphorsäure, Fp. 180–194°C Zers. (M_{ref} : 0,31).

Beispiel 6

1-Hydroxy-3-(N-nonyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

5 In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, erhaelt man aus der 3-N-Nonyl-N-propylamino-propionsaeure die entsprechende Diphosphonsaeure vom Fp. 100—105°C mit 50% Ausbeute (M_{ref} 0.23).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

2 mol Nonylamin werden mit 1 mol Propionylchlorid quantitativ zum Saeureamid umgesetzt, das mit Lithiumaluminiumhydrid zum sekundaeren Amin mit 71% Ausbeute reduziert wird (Kp. 113—117°C/16). 1 mol N-Nonyl-N-Propylamin werden mit 3 mol Methylacrylat in Toluol umgesetzt und ergeben 81% eines Oels, das mit 1 N Natronlauge verseift wird und 14% der gewuenschten Saeure vom Fp. 45—47° liefert.

Beispiel 7

15 500 mg der nach Beispiel 1 hergestellten Diphosphonsaeure werden in 5 ml Wasser suspendiert, mit 2.68 ml 1 N Natronlauge geloest, etwas konzentriert und durch EingieBen in Aceton zur Kristallisation gebracht. Man erhaelt so 440 mg = 78% des Dinatriumsalzes in Form des Monohydrats der 1-Hydroxy-3-(N,N-dipentyl-amino)propan-1,1-diphosphonsaeure. Der Fp. liegt ueber 300°C.

Beispiel 8

1-Hydroxy-3-(N-nonyl-N-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

2 mol Nonylamin werden mit 1 mol Valeroylchlorid in Ether umgesetzt, die Suspension abgesaugt, das Filtrat 25 eingeeengt und so quantitativ das N-Nonyl-valeriansaeureamid vom Fp. 29—31°C erhalten. Die Reduktion mit 1.65 mol Lithiumaluminiumhydrid in Ether gibt 78% eines farblosen Oels (Kp. 142—146°C/16 Torr). Die Addition dieses N-Nonyl-N-pentylamins an Methylacrylat (96% Ausbeute, Oel) und nachfolgende Verseifung mit 1 N Natronlauge liefert 64% einer pastoesen Substanz:

3-(N-Nonyl-N-pentylamino)propionsaeure, die analog Beispiel 3 zur Diphosphonsaeure umgesetzt wird. Ausbeute 87%, Fp. 168—176°C (M_{ref} 0.14).

Beispiel 9

In analoger Weise in Beispiel 2 beschrieben werden hergestellt:

	Ausbeute	Fp.	
A. Zwischenprodukte:			
N-Benzyliden-pentylamin	94%	Oel	5
N-Benzyl-N-pentylamin	74%	Paste	
N-Benzyl-N-methyl-N-pentylamin	95%	Oel	
N-Methyl-N-pentylamin	49%	Oel	
3-(N-Methyl-N-pentylamino)acrylsäure-methylester	93%	Oel	
3-(N-Methyl-N-pentylamino)acrylsäure	34%	Zerfließliche Kristalle	10
Endprodukt:			
1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure	$M_{rel} = 0,44$ 12%	84°C Zers.	15
B. Zwischenprodukte:			
N-Benzyliden-isobutylamin	96%	Oel	20
N-Benzyl-N-isobutylamin	71%	Oel	
N-Benzyl-N-isobutyl-N-methylamin	93%	Oel	
N-Isobutyl-N-methylamin	96%	Oel	
3-(N-Isobutyl-N-methylamino)acrylsäure-methyl-ester	90%	Oel	
3-(N-Isobutyl-N-methylamino)acrylsäure	57%	Oel	25
Endprodukt:			
1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure	$M_{rel} = 0,40$ 39%	140°C Zers. Monohydrat	30
C. Zwischenprodukte:			
N-Benzyliden-hexadecylamin	85%	Oel	35
N-Benzyl-N-hexadecylamin	76%	Wachs	
N-Benzyl-N-hexadecyl-N-methylamin	93%	Oel	
N-Hexadecyl-N-methylamin	98%	Wachs	
3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)acrylsäuremethylester	100%	Wachs	
3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)acrylsäure	37%	58–60°C	40
Endprodukt:			
3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure	$M_{rel} = 0,1$ 72%	198°/254°C Zers.	45

Die oeligen Zwischenprodukte werden ohne Destillation direkt weiter umgesetzt. Die Reinigung der Endprodukte erfolgt durch Ionenaustauscherchromatografie.

Beispiel 10

3-N,N-Dinonylaminopropan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, erhält man aus der 3-N,N-Dinonylamino-propionsäure die entsprechende Diphosphonsäure als Halbhydrat mit 49% Ausbeute vom Fp. 83°C Sintern, 161–171°C Schmelzen unter Gasentwicklung (M_{rel} : 0,16).

Die Reaktionsfolge zur Herstellung des Ausgangsmaterials ist analog der in Beispiel 6 beschrieben:

Pelargonsäure-N-nonylamid, Ausbeute 100%, Fp. 52–55°C;

N,N-Dinonylamin, Ausbeute 79%, Fp. 37–39°C;

3-N,N-Dinonylamino-propionsäuremethylester, Ausbeute 71%, Oel;

3-N,N-Dinonylamino-propionsäure, Ausbeute 18%, zerfließliche Kristalle.

Beispiel 11

1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsäure

5 Analog Beispiel 3 erhält man aus der 3-(N-Methyl-N-propylamino)-propionsäure mit 35% Ausbeute die entsprechende Diphosphonsäure $\times 1.5 \text{ H}_2\text{O}$, Fp. 108°C Zers. (M_{ref} 0.4).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

N-Methyl-N-propylamin (JACS 7 94 720/1957) wird analog Beispiel 1 mit Methylacrylat umgesetzt und der mit 84% Ausbeute erhaltene Ester ohne Destillation mit 1 N Natronlauge verseift. Man erhält so mit 92%
 10 Ausbeute die ölige Säure, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

Beispiel 12

1-Hydroxy-4-(N,N-di-3-methylbutyl-amino)butan-1,1-Diphosphonsäure

15 4 g 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-diphosphonsäure werden in 64 ml 1 N Natronlauge gelöst, mit 3,8 ml Isovaleraldehyd versetzt und nach Zugabe von 2,5 g Palladiumkohle 10% bei 5 Bar hydriert. Der Verlauf wird elektrophoretisch verfolgt, bis das Ausgangsmaterial verschwunden ist. Man filtriert, engt nach Ansäuern mit
 20 Amberlite iR120- H^+ -Form ein bis zur Kristallisation und isoliert so 1,3 g Kristalle = 20% vom Fp. $225-227^\circ$ Zers. (M_{ref} 0,39). In der Mutterlauge verbliebene, intermediär gebildete 1-Hydroxy-4-(N-3-methylbutylamino)butan-1,1-diphosphonsäure kann erneut zur reduktiven Alkylierung eingesetzt werden.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.